

На правах рукописи

АБЗАЛОВ РУСТЭМ РАБИСОВИЧ

**ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С НИЗКОЙ
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
профессор

Миронов Петр Иванович

Научный консультант:

доктор медицинских наук
профессор

Плечев Владимир Вячеславович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Левит Александр Львович

доктор медицинских наук

Кузьмин Вячеслав Валентинович

Ведущая организация - Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится 21 декабря 2010 года в 10.00 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д.208.102.01 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии: www.usma.ru.

Автореферат разослан «17» ноября 2010 г.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



В.А. Руднов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

Актуальность исследования. Сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь ишемическая болезнь сердца (ИБС), до настоящего времени являются главной причиной инвалидизации и летальности в России и других индустриально развитых странах (Оганов Р.Г. и др., 2009, Чазов Е.И., 2009, Gersh V.J. et al., 2010, Lloyd-Jones D. et al., 2009).

Эффективным методом лечения, обеспечивающим благоприятные отдаленные результаты, прогноз и качество жизни больных ИБС, остаются оперативные вмешательства в условиях искусственного кровообращения (Белякин С.А., Будко А.А., 2003, Бокерия Л.А. и др., 2005; Nathoe H.M. et al., 2003, Simoons M.L., Windecker S., 2010). Однако, несмотря на значимый прогресс в результатах хирургического лечения ИБС, возникновение зачастую фатальных интра- и ранних послеоперационных осложнений у пациентов высокого риска является одной из самых актуальных проблем для анестезиологов в плане организации оптимальной предоперационной подготовки, анестезиологического обеспечения и адекватной послеоперационной интенсивной терапии (Акчурин Р.С., 2005, Чернявский А.М. и др., 2010, Palmer Y. et al., 2007, Simoons M.L., Windecker S., 2010).

Более 75% пациентов, которым выполняются операции реваскуляризации миокарда, страдают осложненными формами ИБС. Это постинфарктная хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с выраженной миокардиальной дисфункцией, распространенный атеросклероз, нарушения ритма и проводимости (Бокерия Л.А. и др., 2001, Беленков Ю.Н. и др., 2006, Cleland J.G. et al., 2003, Cook D.J. et al., 2006; Eagle K.A., Guyton R.A. et al., 2004). Оперативное вмешательство у таких больных может само по себе оказаться причиной тяжелых осложнений, которые в ряде случаев приводят к летальному исходу (Бураковский В.И., Бокерия Л.А., 1989; Чернов С.А., 2002; Мареев В.Ю. и др., 2007, Passamani E. et al., 1985, Stahle E., 1997, Jones R.H. et al., 2009).

Реваскуляризация миокарда у больных с осложненными формами ИБС в дооперационном и раннем послеоперационном периодах требует применения

широкого спектра препаратов, влияющих на сократимость сердечной мышцы и релаксирующую способность сосудов, а также методик вспомогательного кровообращения. По данным ряда международных контролируемых многоцентровых исследований инотропные препараты, такие как добутамин, показали отрицательное влияние на выживаемость больных ХСН (Follath F.I. et al., 2002, Moiseyev V.S. et al., 2002). Это обусловило необходимость поиска новых инотропных средств, лишенных описанных нежелательных эффектов.

В последние годы внимание исследователей привлекает возможность применения в сердечно-сосудистой хирургии негликозидного инотропного стимулятора миокарда левосимендана (Маврина Е.В. и др., 2006, Iriz E. et al., 2007, Husedzinovic I. et al., 2008, Raja SG, Rayen BS., 2006). В отличие от широко применяемых сегодня добутамина и допамина, препарат обладает уникальным двойным механизмом действия: с одной стороны, он повышает сродство сократительных белков кардиомиоцитов к кальцию, не увеличивая содержания последнего внутри клетки, что лежит в основе инотропного эффекта, с другой – способствует открытию АТФ-зависимых калиевых каналов в гладких мышцах сосудистой стенки и за счет этого вызывает вазодилатацию (Беленков Д.Н. и др., 2005; Явелов, И.С. 2005, Figgitt D.P., et al., 2001; Poder P., 2006). Следовательно, есть основания полагать, что применение левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования (АКШ) у больных группы риска по развитию летального исхода может оказать положительное воздействие на сократимость миокарда, показатели гемодинамики и эндотелиальную функцию. Однако подобные исследования крайне редки, как в отечественной, так и зарубежной литературе, а их выводы зачастую носят неоднозначный характер. Отсутствуют обоснованные показания к его назначению и длительности применения. Не ясна фармакоэкономика данного лечебного подхода. Все это и явилось стимулом к необходимости проведения настоящего исследования.

Цель исследования – улучшить результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка.

Задачи исследования:

1. Исследовать изменения внутрисердечной гемодинамики у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности и тяжести нарушения сократительной способности левого желудочка.

2. Охарактеризовать состояние эндотелийзависимой вазодилатации у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности и тяжести нарушения сократительной способности левого желудочка.

3. Проанализировать воздействие профилактической инфузии левосимендана на состояние внутрисердечной гемодинамики и вазорегулирующей функции эндотелия сосудов в периоперационном периоде у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой сократительной способностью левого желудочка.

4. Оценить клинический эффект профилактической инфузии левосимендана при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью и низкой сократительной способностью левого желудочка.

Научная новизна.

Определено состояние внутрисердечной гемодинамики и эндотелийзависимой вазодилатации в зависимости от степени дефицита фракции выброса левого желудочка у больных с осложненными формами ИБС.

Установлено, что использование левосимендана в комплексе предоперационной подготовки к аортокоронарному шунтированию у пациентов с низкой фракцией выброса левого желудочка приводят к усилению насосной функции левого желудочка, коррекции систолических параметров левого желудочка, повышению дилатационных свойств сосудистого эндотелия.

Выявлено, что применение левосимендана в предоперационной подготовке у больных с осложненными формами ИБС способствовало существенному улучшению течения интраоперационного и раннего послеоперационного периодов, уменьшению риска развития осложнений. Наиболее значимый клинический эффект от применения левосимендана выявлен у больных с фракцией выброса левого желудочка ниже 40%.

Практическая значимость

Установленные взаимосвязи между показателями эндотелиальной дисфункции со степенью дефицита фракции выброса левого желудочка и клиническими проявлениями ИБС позволяют использовать эндотелийзависимую вазодилатацию в качестве диагностического теста для оценки тяжести течения заболевания и контроля эффективности проводимого лечения.

Результаты исследования обосновывают целесообразность включения в комплекс периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования больных с осложненными формами ишемической болезни сердца негликозидного инотропного стимулятора миокарда левосимендана.

Выявлено, что применение левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования наиболее оправдано у пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 40%.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза характеризуется нарушениями внутрисердечной гемодинамики и дисфункцией сосудистого эндотелия, которые ассоциируются с тяжестью нарушения сократительной функции левого желудочка.

2. Применение левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца улучшает инотропную функцию левого желудочка и способствует коррекции функционального состояния эндотелия сосудов. Инотропный и вазодилатирующий эффекты левосимендана сохраняются, по крайней мере, в течение 2 суток после операции.

3. Профилактическая инфузия левосимендана у больных у пациентов с осложненными формами ишемической болезни сердца и фракцией выброса левого желудочка менее 40% наряду с отчетливым клинико-гемодинамическим эффектом, уменьшает потребность в инотропной поддержке катехоламинами и вспомогательном кровообращении с использованием внутриаортальной баллонной контрпульсации, сокращает длительность респираторной поддержки, сроки пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии, снижает частоту интра- и ранних послеоперационных осложнений.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику хирургических отделений Республиканского кардиологического диспансера г. Уфы.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийском съезде анестезиологов-реаниматологов (Москва, 2008), четвертом съезде анестезиологов-реаниматологов Центрального федерального округа (Москва, 2009), на заседании Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (Уфа, 2009,), совместном заседании кафедр хирургии с курсом эндоскопии ИПО БГМУ, детской хирургии с ортопедией и анестезиологией, госпитальной хирургии, анестезиологии и реаниматологии Башкирского государственного медицинского университета (2010 г.).

Публикации.

По материалам диссертации опубликовано 5 научных работ, из них – 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК России для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 121 страницах машинописного текста, включает 26 таблиц и 16 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 128 отечественных и 146 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования - проспективное, рандомизированное, контролируемое, одноцентровое. Критерии включения – ИБС, потребовавшая выполнения операции АКШ; снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $< 50\%$ от должнствующего. Конечные точки исследования – состояние внутрисердечной гемодинамики и релаксирующей способности эндотелия сосудов, степень и длительность инотропной терапии в постперфузионном и послеоперационном периоде, продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и нахождения больных в отделении реанимации в послеоперационном периоде.

В основу работы положены результаты комплексного обследования 153 мужчин, больных ИБС с ХСН, в возрасте от 44 до 69 лет (средний возраст $55,2 \pm 7,4$ лет), которым было проведено АКШ. Критериями для включения в исследование были ХСН и нарушение сократимости ЛЖ на 50% и более, впервые потребовавшей операции АКШ. У всех больных причиной развития ХСН явилась ИБС. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении сосудистой хирургии Республиканского кардиологического диспансера (г. Уфа) в период с января 2006 г. по июнь 2009 г.

В качестве контрольной группы нами исследовано 36 здоровых мужчин в возрасте 38-65 лет (средний возраст $50,2 \pm 8,3$ лет), не имевших отклонений в лабораторных тестах, данных рентгенографического и функциональных исследований (ЭКГ, ЭХО-КГ).

Больные ИБС с ХСН были разделены на 2 группы конвертным методом. Основную группу составили 91 пациент ($59,5\%$), которым была проведена предоперационная инфузия сенситизатора кальция левосимендана (Симдакс, «Orion-Pharma», Финляндия). 62 пациента, которым в предоперационном периоде проводилась стандартная терапия основного заболевания, определили состав группы сравнения. Все обследованные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Возраст больных колебался от 48 до 69 лет ($55,4 \pm 6,72$ лет) в основной группе и от 44 до 66 лет ($54,8 \pm 6,37$ лет) в группе сравнения. Средний уровень

сердечного выброса составил для основной группы $35,7 \pm 4,68\%$, а для группы сравнения - $38,2 \pm 4,79\%$. Давность ИБС у больных основной группы была равна $7,2 \pm 5,48$ годам, в группе сравнения - $7,0 \pm 5,52$ годам. Функциональный класс (ФК) ХСН в соответствии с критериями классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) в основной группе составил в среднем $2,9 \pm 0,34$, а в группе сравнения - $2,6 \pm 0,41$. Все пациенты получали традиционную терапию, включающую мочегонные, ингибиторы АПФ, малые дозы селективных β -адреноблокаторов и антиагреганты. Таким образом, сравниваемые группы достоверно не отличались по исходной степени дефицита ФВ, были сопоставимы по характеру осложнений основного заболевания и базовой его терапии.

Левосимендан вводили за 2-3 дня до операции в нагрузочной дозе 12 мкг/кг в течение 10 минут с последующей инфузией со скоростью 0,05-0,1 мкг/кг/мин в течение 24 часов.

Всем больным было проведено оперативное вмешательство в условиях искусственного кровообращения (ИК). Операцию начинали одновременным выделением сосудистых трансплантатов и срединной стернотомией с последующим выделением внутренней грудной артерии. Канюляция аорты аортальной канюлей и правого предсердия с нижней полой веной двухпросветной канюлей. Использовали методику полного ИК в нормотермическом режиме, с перфузионным индексом 2,5 (аппарат «Stockert SIII», Германия, мембранные оксигенаторы фирмы «Dideco»). После наложения аортального зажима кардиopleгию проводили в корень аорты холодным калиевым раствором +4 гр. по С (по прописи St. Thomas) с последующим введением раствора «Кустодиол» из расчета 15 мл\кг. После наложения дистальных анастомозов снимали зажим с аорты и накладывали проксимальные анастомозы на боковом отжиме. После реваскуляризации миокарда и стабилизации гемодинамики прекращали ИК, деканюлировали аорту и правые отделы сердца, дренировали средостение, полость перикарда, проводили остеосинтез грудины и накладывали послойно швы на рану.

Методика анестезиологического пособия включала в себя: 1) премедикацию: вечером – реланиум 0,2-0,25 мг/кг, димедрол 0,2-0,25 мг/кг; утром – реланиум

0,2-0,25 мг/кг, димедрол 0,2-0,25 мг/кг, морфина гидрохлорид 0,1-0,15 мг/кг. После установки центральных венозных катетеров в положении больного сидя приводилась катетеризация эпидурального пространства на уровне Th 2-4 катетером диаметром 19 G на глубину 5-7 см. После введения тест-дозы 80 мг 2% лидокаина вводилась основная доза ропивакаина 0,75% в дозе 1-1,5 мг/кг, через 3,5 поддерживающая доза 0,75% ропивакаина в дозе 0,5 мг/кг; 2) индукцию – пропофол 1-1,5 мг/кг, фентанил 5 мкг/кг, пипекуроний 0,1 мг/кг. Проводили интубацию трахеи и начинали ИВЛ аппаратом «Primus» фирмы «Dreger» в режиме IPPV; 3) поддержание анестезии - ингаляция севофлурана 0,6-0,8 МАК. На этапе ИК поддержание анестезии продолжали пропофолом в дозе 1,5-2 мг/кг/час и однократно пипекуроний 0,05 мг/кг в контур АИК. Объем интраоперационной инфузионной терапии в сравниваемых группах больных был сопоставим и в среднем составлял $3,2 \pm 0,41$ л. Положительный интраоперационный водный баланс с учетом физиологических и патологических потерь составил в основной группе $1,0 \pm 0,47$ л, в группе сравнения - $1,3 \pm 0,52$ л.

В послеоперационном периоде обезболивание осуществляли непрерывной инфузией ропивакаина 0,2% со скоростью 5-10 мл/час в эпидуральное пространство в течение 2 суток. Сравнимые группы больных не различались достоверно по объемам инфузионной нагрузки. Инфузионная терапия коллоидными и кристаллоидными растворами проводилась в основной группе в объеме $2,7 \pm 0,32$ л/сутки, в группе сравнения - $3,1 \pm 0,37$ л/сутки. Положительный суточный водный баланс составлял в основной группе $0,27 \pm 0,08$ л/сутки, в группе сравнения - $0,30 \pm 0,05$ л/сутки. По необходимости, больным проводилась инотропная поддержка катехоламинами.

Параметры внутрисердечной гемодинамики оценивались по данным эхокардиографического исследования на аппарате «HDI 5000» (фирма «Филипс», США) по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (ASE). Диагностика проводилась в режиме серой шкалы с применением цветного картирования и спектрального доплера. Определяли следующие количественные показатели ЛЖ: конечные систолические и конечные диастолические объемы (КСО и КДО) и размеры (КСР и КДР),

ударный объем (УО), фракция укорочения передне-заднего размера (ФУ), ФВ. Значения КДО и КСО были получены при количественной оценке двухмерных эхокардиограмм. Для этой цели использовали модифицированный метод Simpson (метод дисков), основанный на планиметрическом определении и суммировании площадей 20 дисков, представляющих собой своеобразные поперечные срезы левого желудочка на разных уровнях (Шиллер Н., Осипов М.А., 2005).

Для оценки функционального состояния сосудистого эндотелия исследовали величину эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по приросту расширения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией с помощью линейного датчика 7,5 МГц на ультразвуковом аппарате высокого разрешения «NDI 5000» фирмы «Филипс», США (Затейщикова А.А., Затейщиков Д.А., 1998, Иванова О.В. и др., 1993).

Исследование внутрисердечной гемодинамики и эндотелиальной дисфункции периферических артерий проводили при поступлении, через 48 часов после инфузии левосимендана и через 48 часов после АКШ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием стандартной программы «Microsoft Excel-98» и пакета стандартных статистических программ Statistica 6,0 и SPSS 16,0 с установлением достоверности различий по группам с помощью t-критерия Стьюдента и метода χ^2 . Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Анализ состояния внутрисердечной гемодинамики показал, что до лечения у больных с осложненными формами ИБС имеют место существенные сдвиги в структурных показателях ЛЖ, возрастающие по мере снижения ФВ (табл. 1). При ФВ < 20% выявлены достоверно более высокие, чем у больных с ФВ 39-30%, уровни КДО и КСО (соответственно, на 12,3% и 10,2%, $p < 0,05$), а КСР – относительно значений при ФВ 39-30% и 29-20% (на 13,7% и 11,5%, $p < 0,05$).

Обнаружено существенное снижение величины УО по мере уменьшения ФВ ЛЖ – при ФВ < 20% относительно значений при ФВ 29-20% - на 9,7%, между показателями при ФВ 29-20% и 39-30% - на 12,0%, при ФВ 50-40% и ФВ 39-30% - на 11,9% ($p < 0,05$).

Таблица 1

Показатели внутрисердечной гемодинамики больных с осложненными формами ИБС в зависимости от фракции выброса левого желудочка

Показатели	ФВ, больные ХСН						
	50-40%		39-30%		29-20%		< 20%
	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	II ФК	III ФК	III ФК
ФВ (%)	45,8 ± 2,17	44,3 ± 2,24	35,7 ± 1,96 ^а	36,4 ± 2,03 ^а	26,4 ± 0,52 ^{а б}	25,7 ± 1,46 ^{а б}	18,3 ± 0,92 ^{а б в}
КДР (см)	5,3 ± 0,24	5,6 ± 0,29	6,0 ± 0,32 ^а	6,2 ± 0,36 ^а	6,2 ± 0,14 ^а	6,5 ± 0,38 ^а	6,6 ± 0,34 ^а
КСР (см)	4,2 ± 0,20	4,4 ± 0,23	4,9 ± 0,27 ^а	5,1 ± 0,28 ^а	4,8 ± 0,16 ^а	5,2 ± 0,31 ^а	5,8 ± 0,27 ^{а б в}
КДО (мл)	151,8 ± 7,36	157,3 ± 7,94	186,9 ± 9,58 ^а	192,6 ± 10,32 ^а	201,4 ± 5,74 ^а	208,4 ± 11,26 ^а	216,3 ± 8,48 ^{а б}
КСО (мл)	83,2 ± 4,21	84,7 ± 4,16	124,5 ± 6,31 ^а	129,4 ± 6,48 ^а	128,6 ± 3,46 ^а	134,2 ± 7,13 ^а	142,6 ± 6,24 ^{а б}
ФУ (%)	21,7 ± 1,08	23,1 ± 1,03	20,3 ± 1,06	19,2 ± 1,04 ^а	19,4 ± 0,25 ^а	18,9 ± 1,02 ^а	16,8 ± 0,69 ^{а б}
УО (мл)	65,3 ± 3,28	68,9 ± 3,52	58,7 ± 3,13 ^а	60,7 ± 3,38 ^а	52,1 ± 1,76 ^{а б}	53,4 ± 2,68 ^{а б}	48,2 ± 2,24 ^{а б в}

Примечание: При одинаковом ФК ХСН: ^а – различие со значениями у больных с ФВ 50-40%, ^б – ФВ 39-30%, ^в – 29-20% достоверно (p < 0,05)

Таким образом, результаты анализа внутрисердечной гемодинамики у кардиохирургических больных с ХСН на фоне ИБС и сниженной сократимостью ЛЖ в целом согласуются с литературными данными и показывают, что степень дефицита ФВ существенно влияет на параметры левых отделов сердца.

При исследовании релаксирующей способности эндотелия сосудов у больных ИБС с ХСН и нарушением инотропной функции ЛЖ обнаружено существенное снижение величины ЭЗВД до $4,8 \pm 0,67\%$ по сравнению с $11,1 \pm 0,14\%$ в контрольной группе (ниже на 56,8%, p < 0,001). При этом степень эндотелиальной дисфункции увеличивалась по мере снижения ФВ ЛЖ и была максимальна у пациентов с ФВ < 20% (рис. 1).

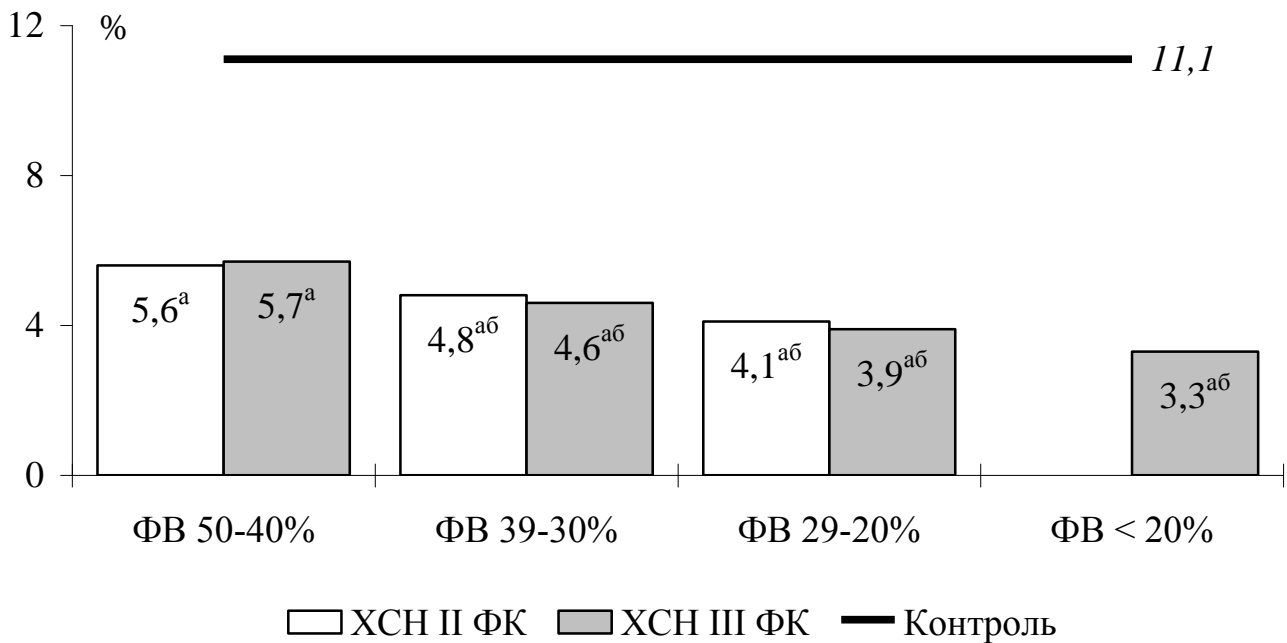


Рис. 1. Показатели ЭЗВД у больных осложненными формами ИБС в зависимости от степени дефицита ФВ ЛЖ (^а – различие со значением в контрольной группе, ^б – При одинаковом ФК ХСН: со значениями у больных с более высокой ФВ достоверно, $p < 0,05$)

Вероятно, при ХСН ишемического генеза, осложненной нарушением сократительной функции ЛЖ, длительное воздействие повреждающих факторов (атеросклеротические изменения сосудистой стенки, гемодинамические перегрузки, воспаление и т.д.), ведет к постепенному истощению компенсаторной вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия, и преимущественным ответом эндотелиальных клеток на обычные стимулы становится вазоконстрикция. Результаты исследования согласуются с литературными данными о подавлении релаксирующей способности эндотелия сосудов при атеросклерозе, ИБС, ХСН и поддерживают предположение исследователей о возможной взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с ишемическими изменениями миокарда (Агеев Ф.Т., 2003; Л.И. Ольбинская, Ю.И. Найманн, 2005; Drexler H., 1997; Brunner H. et al., 2005).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в формировании клинического течения ИБС в сочетании с ХСН и низкой ФВ ЛЖ, важная роль принадлежит нарушениям внутрисердечной гемодинамики и снижению дилатационных свойств эндотелия сосудов.

В период введения левосимендана нами не было отмечено сколько-либо значимых изменений параметров гемодинамики, усугубления имевшихся аритмий и проявления фатально опасных аритмий. Через 48 часов после окончания инфузии левосимендана нами отмечен прирост сердечного выброса в целом с $35,7 \pm 4,68\%$ до $43,6 \pm 4,85\%$ ($p = 0,126$).

Сравнительная оценка гемодинамических показателей в зависимости от ФВ показала значимое улучшение инотропной функции миокарда ЛЖ в основной группе (табл. 2). У пациентов данной группы с исходным уровнем ФВ 50-40% величина ФВ увеличилась на 12,3% ($p < 0,05$), при ФВ до лечения 39-30% - на 22,1% ($p < 0,05$), при ФВ 29-20% - на 43,3% ($p < 0,05$), а у пациентов с начальной ФВ $< 20\%$ - на 30,1% ($p < 0,05$). Следует отметить, что у 82 из 91 больных основной группы (90,1%) значения ФВ оказались выше 30%.

В группе сравнения на фоне проводимого лечения величина ФВ изменилась незначительно. При этом ее значения у пациентов основной группы с исходной ФВ 39-30% и 29-20% оказались существенно выше, чем у пациентов группы сравнения с подобными значениями ФВ – соответственно, на 10,9% и 37,0% ($p < 0,05$).

Анализ динамики ЭЗВД в зависимости от ФВ ЛЖ показал, что после инфузии левосимендана происходит существенное возрастание ее значений у всех обследованных больных (на 13-18%, $p < 0,05$) (рис. 2). В группе сравнения

Таблица 2

Влияние левосимендана на показатели фракции выброса левого желудочка у больных осложненными формами ИБС ($M \pm m$)

ФВ	Основная группа (n = 91)			Группа сравнения (n = 62)		
	n	исходно	ч/з 48 ч.	n	исходно	ч/з 48 ч.
50-40%	31	$43,9 \pm 1,68$	$49,3 \pm 1,76^a$	26	$45,2 \pm 1,74$	$46,8 \pm 1,76$
39-30%	34	$35,8 \pm 1,43$	$43,7 \pm 1,58^a$	22	$37,1 \pm 1,52$	$39,4 \pm 1,58^b$
29-20%	17	$26,1 \pm 1,17$	$37,4 \pm 1,36^a$	14	$25,4 \pm 1,08$	$27,3 \pm 1,13^b$
$< 20\%$	9	$18,3 \pm 0,92$	$23,8 \pm 1,24^a$	-	-	-

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^a – различие с исходным значением, ^b – со значением в основной группе достоверно ($p < 0,05$)

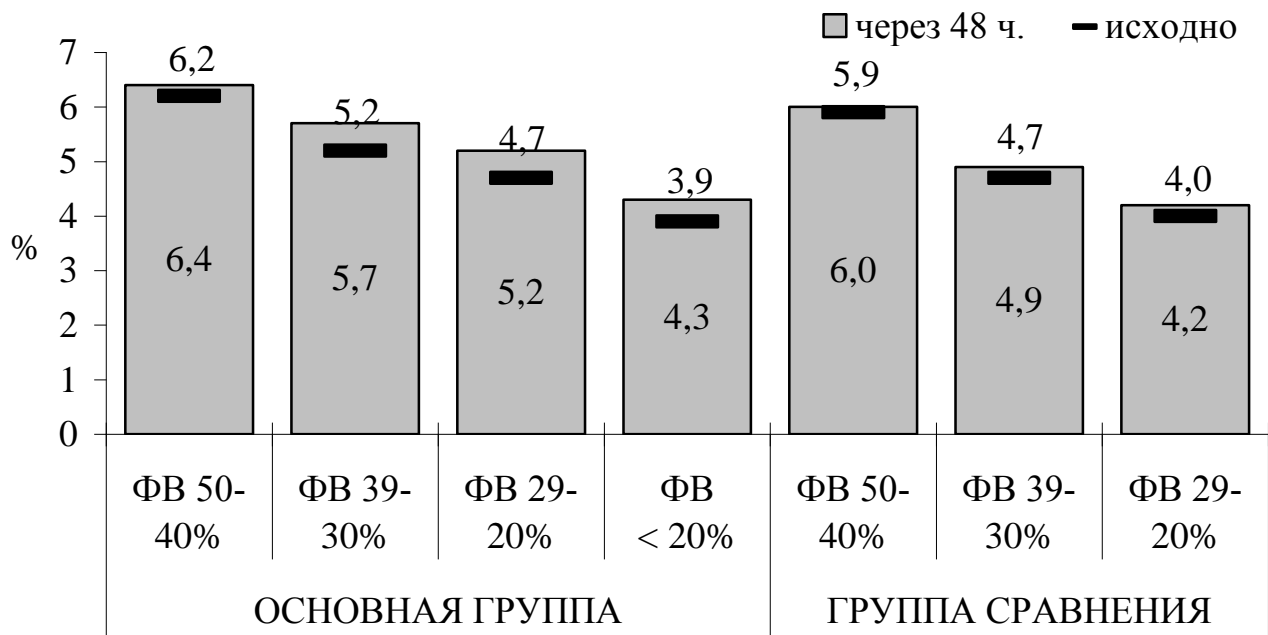


Рис. 2. Влияние левосимендана на показатели ЭЗВД у больных осложненными формами ИБС в зависимости от степени дефицита фракции выброса ЛЖ

величины ЭЗВД практически соответствовали исходным показателям. При этом значения данного параметра у пациентов основной группы с ФВ 39-30% и 29-20% оказались существенно выше, чем у пациентов группы сравнения с подобными величинами ФВ (соответственно, на 10,6% и 17,5%, $p < 0,05$).

Клиническая оценка кардиопротективных свойств левосимендана показала, что поддержка с помощью ВАБК потребовалась 9 пациентам (9,9%) основной группы с исходной ФВ $< 20\%$. В группе сравнения ВАБК была проведена 14 больным (22,6%) с ФВ менее 30% ввиду усугубления ишемических изменений по данным электрокардиографического исследования. У больных основной группы на фоне клинического и субъективного улучшения отмечалось значимое уменьшение величины суммарного подъема сегмента ST (на 17,7%, $p < 0,05$) и повышение систолического АД (на 20,2%, $p < 0,05$), тогда как у больных группы сравнения, несмотря на заметное клиническое и субъективное улучшение, ЭКГ-параметры изменились незначительно (табл. 3).

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у кардиохирургических больных с осложненными формами ИБС и низкой ФВ инфузия левосимендана способствует значимому улучшению инотропной функции ЛЖ и релаксирующей способности эндотелия сосудов. Наиболее выраженный

**Влияние ВАБК на показатели центральной гемодинамики у больных
с осложненными формами ишемической болезни сердца**

Показатели	Основная группа (n = 9)		Группа сравнения (n = 14)	
	до подклю- чения ВАБК	на фоне ВАБК	до подклю- чения ВАБК	на фоне ВАБК
Исходная ФВ, %	18,3 ± 0,92		25,4 ± 1,08	
ФВ, %	23,8 ± 1,24	24,6 ± 1,28	27,3 ± 1,13	28,4 ± 1,63
ЧСС, уд/мин	103,1 ± 4,57	89,4 ± 3,21	98,6 ± 4,38	85,2 ± 3,46
САДмах, мм рт.ст.	84,6 ± 7,43	101,7 ± 6,72 ^a	96,2 ± 8,36	108,4 ± 5,82
Суммарный подъем ST, мВ	0,628 ± 0,049	0,517 ± 0,042 ^a	0,624 ± 0,047	0,549 ± 0,045

Примечание: ^a – различие со значением до подключения ВАБК достоверно (p < 0,05)

эффект левосимендана наблюдался при значениях ФВ < 40%. Включение левосимендана в комплекс периоперационного обеспечения АКШ у пациентов данного профиля позволило улучшить течение доперфузионного периода, уменьшить потребность в профилактической ВАБК и повысить ее эффективность.

Анализ эффективности профилактической инфузии левосимендана в раннем послеоперационном периоде показал, что инотропное и вазодилатирующее воздействие препарата сохраняется, по крайней мере, в течение 2 суток после АКШ. В основной группе отмечено заметное улучшение показателей внутрисердечной гемодинамики по сравнению со значениями до лечения: достоверное снижение величины КСР (на 12,2%, p < 0,05) и возрастание значений ФУ, УО и ФВ – соответственно, на 21,7%, 10,9% и 26,6% (p < 0,05), а также снижение ЭЗВД на 21,3% (p < 0,05). Наиболее выраженный положительный эффект левосимендана достигался при показателях ФВ менее 40% (табл. 4).

Все больные, включенные в исследование, успешно перенесли оперативное вмешательство. Интраоперационных летальных исходов не было.

Влияние левосимендана на показатели внутрисердечной гемодинамики и ЭЗВД у кардиохирургических больных в послеоперационном периоде

Показа- тели	Степень дефицита ФВ ЛЖ						
	Основная группа (n = 91)				Группа сравнения (n = 62)		
	50-40%	39-30%	29-20%	< 20%	50-40%	39-30%	29-20%
ФВ (%)							
<i>перед АКШ</i>	49,3 ± 1,76	43,7 ± 1,58 ^б	37,4 ± 1,36 ^б	23,8 ± 1,24	46,8 ± 1,76	39,4 ± 1,58	27,3 ± 1,13
<i>после АКШ</i>	51,6 ± 2,23	46,2 ± 1,64 ^б	41,7 ± 1,49 ^{а б}	26,3 ± 1,26	48,0 ± 1,69	39,6 ± 1,53	28,9 ± 1,36
КСР (см)							
<i>перед АКШ</i>	4,1 ± 0,19	4,8 ± 0,22	4,7 ± 0,24	5,4 ± 0,26	4,1 ± 0,21	4,8 ± 0,24	5,1 ± 0,23
<i>после АКШ</i>	3,8 ± 0,17	4,6 ± 0,21	4,4 ± 0,25 ^б	5,3 ± 0,28	4,0 ± 0,22	4,7 ± 0,23	5,0 ± 0,26
ФУ (%)							
<i>перед АКШ</i>	24,1 ± 1,17	22,3 ± 1,04	21,8 ± 1,03	18,4 ± 0,74	23,8 ± 1,06	20,4 ± 1,01	19,7 ± 0,98
<i>после АКШ</i>	26,7 ± 1,34 ^а	24,6 ± 1,09 ^{а б}	24,3 ± 1,21 ^{а б}	19,8 ± 0,86	25,2 ± 1,29	20,8 ± 1,06	21,3 ± 1,14
УО (мл)							
<i>перед АКШ</i>	69,8 ± 3,56	66,2 ± 3,28	59,3 ± 2,47	54,9 ± 2,38	68,4 ± 3,42	62,6 ± 3,27	55,2 ± 2,46
<i>после АКШ</i>	69,4 ± 3,42	67,7 ± 3,36	62,1 ± 2,59	56,7 ± 2,54	68,9 ± 3,58	64,3 ± 3,31	56,4 ± 2,63
ЭЗВД (%)							
<i>перед АКШ</i>	6,2 ± 0,28	5,2 ± 0,23 ^б	4,7 ± 0,22 ^б	3,9 ± 0,16	5,9 ± 0,23	4,7 ± 0,18	4,0 ± 0,21
<i>после АКШ</i>	6,4 ± 0,29	5,7 ± 0,27 ^{а б}	5,2 ± 0,27 ^{а б}	4,3 ± 0,21 ^а	6,0 ± 0,26	4,9 ± 0,23	4,2 ± 0,19

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^а – различие со значением перед АКШ, ^б – со значением в группе сравнения достоверно (p < 0,05)

В восстановительном периоде после окончания ИК и послеоперационном периоде в 9 (9,9%) больным основной группы с исходной ФВ < 20% была применена ВАБК по причине сниженной сократительной функции ЛЖ (ФВ = $26,3 \pm 1,26\%$). Необходимость проведения контрпульсации остальным пациентам данной группы не возникала (табл. 5).

В группе сравнения ВАБК потребовалась 16 (25,8%) пациентам в связи с возникновением острой ишемии миокарда. Следует отметить, что из них у 14 пациентов баллон-катетер был установлен в доперфузионном периоде в связи с нарастанием признаков ишемии миокарда, 2 пациентам ВАБК потребовалась в послеперфузионном периоде. Баллон-катетер вводили после отключения больного от ИК и в ближайшем послеоперационном периоде. Время использования ВАБК в основной группе было на 56,6% короче, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Сравниваемые группы больных достоверно отличались по доли больных, которым проводилась инотропная поддержка дофамином, и по длительности

Таблица 5

Влияние левосимендана на течение послеоперационного периода у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца

Показатели	Основная группа (n = 91)	Группа сравнения (n = 62)
Потребность во внутриаортальной баллонной контрпульсации		
<i>кол-во больных, абс. (%)</i>	9 (9,9%)	16 (25,8%)
<i>длительность применения ВАБК, ч.</i>	$16,8 \pm 7,66^a$	$38,7 \pm 8,32$
Потребность в инотропной поддержке		
<i>кол-во больных, абс. (%)</i>	36 (39,6%) ^a	62 (100,0%)
<i>средняя доза дофамина, мкг/кг/мин</i>	$7,62 \pm 3,52$	$9,08 \pm 3,34$
<i>длительность применения дофамина, ч.</i>	$15,1 \pm 7,49^a$	$40,3 \pm 10,63$
Длительность ИВЛ, ч.	$4,17 \pm 3,21^a$	$11,26 \pm 2,82$
Время нахождения в отделении реанимации, дни	$2,39 \pm 0,86$	$3,32 \pm 0,72$

Примечание: ^a – различие со значением в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$)

поддержки. В основной группе дофамин потребовался 36 пациентам (39,6%), тогда как в группе сравнения она была проведена всем 62 пациентам ($\chi^2 = 42,7$, $p < 0,01$). Длительность инотропной поддержки у больных, получавших левосимендан, оказалась на 60,8% меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Существенные различия были выявлены по длительности респираторной поддержки в послеоперационном периоде (табл. 5). В основной группе ИВЛ продолжалась на 63,0% меньше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание тенденция к снижению времени нахождения в отделении интенсивной терапии в основной группе больных (на 28,0%, $p > 0,05$). В то же время, как видно из табл. 6, величины данного показателя у пациентов основной группы с исходной ФВ 39-30% и ФВ 29-20% были существенно ниже значений в группе сравнения с подобной ФВ (соответственно, на 37,4% и 38,1%, $p < 0,05$).

Положительный клинический эффект операции отмечен у большинства прооперированных больных. Перед выпиской из стационара (в среднем, 21 ± 9 суток после операции) пациенты отмечали улучшение состояния в плане стенокардии и симптомов сердечной недостаточности. В обеих группах больных установлено существенное снижение ФК ХСН: в основной группе – на 52,0%, в группе сравнения – на 48,2% ($p < 0,01$).

В раннем послеоперационном периоде в основной группе осложнения отмечены у 5 (5,5%) больных, из которых наиболее частыми были нарушения ритма сердца в виде желудочковой экстрасистол.

Таблица 6

Влияние левосимендана на сроки пребывания в отделении интенсивной терапии в послеоперационном периоде

Фракция выброса	Основная группа (n = 91)	Группа сравнения (n = 62)
ФВ 50-40%	$1,91 \pm 0,73$	$3,02 \pm 0,68$
ФВ 39-30%	$2,11 \pm 0,64^a$	$3,37 \pm 0,57$
ФВ 29-20%	$2,36 \pm 0,76^a$	$3,81 \pm 0,64$
ФВ < 20%	$4,43 \pm 0,89$	-

Примечание: При одинаковой степени дефицита ФВ: ^a – различие со значением в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$)

В группе сравнения осложнения наблюдались у 25 (40,3%) пациентов, что значительно выше (на 34,8%), чем в основной группе ($\chi^2 = 42,7$, $p < 0,01$). Наиболее частыми осложнениями у этих больных явились острая ишемия миокарда, потребовавшая ВАБК, и нарушения ритма. У 14 из 16 (25,8%) больных группы сравнения ВАБК была начата в предперфузионном периоде вследствие развития у них острой ишемии миокарда. Следует отметить, что у всех больных с развившейся острой ишемией миокарда при поступлении был диагностирован III ФК ХСН, а исходная ФВ ЛЖ не превышала 30%.

Летальных исходов на госпитальном этапе не было ни в одной группе.

Проведенный нами расчет стоимости одних суток лечения в отделении интенсивной терапии (по состоянию на 01.07.2008 года) составил у больных группы сравнения - 21 174,7 рублей (курсовая стоимость - 66 912.0 руб.), а в основной группе - 17 467.0 руб. (курсовая стоимость с учетом затрат на левосимендан составила 69 189.0 рублей). Причем нами не принимались в расчет затраты на осуществление ВАБК 16 пациентам группы сравнения. Представленные расчеты позволяют утверждать, что мнение о чрезвычайной дороговизне препарата и экономической необоснованности его применения при тяжелом течении ИБС не имеет достаточных оснований

Таким образом, результаты настоящего исследования, направленного на улучшение результатов хирургического лечения больных ИБС с ХСН и низкой ФВ ЛЖ, свидетельствуют о том, что использование левосимендана в комплексе предоперационной подготовки к АКШ способствует коррекции состояния внутрисердечной гемодинамики у этих больных, значимо улучшая структурные характеристики и увеличивая сократительную активность миокарда, а также стабилизирует функциональное состояние эндотелия сосудов за счет увеличения ЭЗВД. Превентивная инфузия левосимендана у больных с осложненными формами ИБС позволяет клинически значимо и стойко увеличить сердечный выброс, сократить дозу и длительность послеоперационной инотропной поддержки, сроки проведения ИВЛ, уменьшить риск интра- и ранних послеоперационных осложнений при росте стоимости лечения в отделении интенсивной терапии всего на 3,4%.

ВЫВОДЫ

1. При ХСН ишемического генеза выявлены существенные нарушения внутрисердечной гемодинамики (увеличение КДР на 24,6%, КСР на 47,2%, КДО на 57,7% и КСО на 162,9%, $p < 0,05$; снижение ФУ на 40,4% и ФВ на 40,5%, $p < 0,01$), которые ассоциируются с тяжестью нарушения сократительной функции левого желудочка и наиболее выражены при ФВ менее 20% ($p < 0,05$).

2. Ишемическая болезнь сердца, осложненная ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка, характеризуется значимым снижением эндотелийзависимой вазодилатации сосудов (на 56,7%, $p < 0,001$). Выраженность эндотелиальной дисфункции сопряжена с функциональным классом сердечной недостаточности и степенью дефицита фракции выброса.

3. Применение левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца и низкой фракцией выброса левого желудочка улучшает инотропную функцию левого желудочка, существенно повышая фракцию выброса (на 22,1%, $p < 0,05$) и фракцию укорочения (10,8%, $p < 0,05$), а также способствует коррекции функционального состояния эндотелия сосудов, усиливая эндотелийзависимую вазодилатацию (на 12,8%, $p < 0,05$). Наиболее выраженный эффект левосимендана достигался при показателях ФВ менее 40%.

4. Инотропный и вазодилатирующий эффекты левосимендана сохраняются, по крайней мере, в течение 2 суток после аортокоронарного шунтирования, что подтверждается достоверными различиями между пациентами основной группы и группы сравнения в состоянии внутрисердечной гемодинамики (уменьшение КСР на 12,2%, увеличение ФВ на 26,6% и ФУ на 21,7%, $p < 0,05$), стабилизацией сосудодвигательной функции эндотелия (снижение эндотелийзависимой вазодилатации на 21,3%, $p < 0,05$).

5. Преимущества использования левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у пациентов с осложненными формами ишемической болезни сердца и фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$ связаны с уменьшением потребности в вспомогательном кровообращении с использованием ВАБК и инотропной поддержки дофамином

($\chi^2 = 42,7$, $p < 0,01$), сокращении длительности применения кардиотоников (на 60,8%, $p < 0,01$) и респираторной поддержки (с $11,16 \pm 2,82$ до $3,28 \pm 1,05$ часов, ($p < 0,01$), сроков пребывания в отделении интенсивной терапии (на 37,4%, $p < 0,05$), снижении частоты интра- и ранних послеоперационных осложнений (на 34,8%, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Профилактическую инфузию левосимендана в комплексе периоперационного обеспечения аортокоронарного шунтирования у больных с осложненными формами ишемической болезни сердца целесообразно проводить за 2 суток до операции.

2. Для оценки эффективности использования левосимендана могут быть использованы показатели внутрисердечной гемодинамики (ФВ, ФУ, КСР, КСО) и эндотелийзависимой вазодилатации сосудов.

3. Превентивная инфузия левосимендана наиболее оправдана у больных ишемической болезнью сердца с фракцией выброса менее 40%.

4. У пациентов с ишемической болезнью сердца с фракцией выброса левого желудочка менее 20% инфузию левосимендана необходимо сочетать с профилактической внутриаортальной баллонной контрпульсацией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карамова, И.М. Периоперационная профилактика у больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка [Текст] / И.М. Карамова, В.В. Плечев, Р.Р. Абзалов, Р.С. Шаяхметов // Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева. – 2007. – Т. 8, № 6 (Приложение). – С. 288.

2. Абзалов, Р.Р. Периоперационная профилактика у больных ишемической болезнью сердца с низкой фракцией выброса левого желудочка [Текст] / Р.Р. Абзалов // Сборник материалов Всероссийского конгресса анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008. - С. 329.

3. Абзалов, Р.Р. Оценка клинической эффективности левосимендана в периоперационном обеспечении реваскуляризации миокарда у больных с низкой

фракцией выброса левого желудочка [Текст] / Р.Р. Абзалов, И.М. Карамова, В.В. Плечев, П.И. Миронов // Пермский медицинский журнал. – 2009. – Т. 26, № 1. – С. 41-43.

4. Абзалов, Р.Р. Оценка клинической эффективности левосимендана в предоперационной подготовке к аорто-коронарному шунтированию у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка [Текст] / Р.Р. Абзалов, П.И. Миронов // Сердце. – 2009. – № 2. – С. 4-6.

5. Миронов, П.И. Периоперационное обеспечение аортокоронарного шунтирования у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка [Текст] / П.И. Миронов, В.В. Плечев, Р.Р. Абзалов // Новости анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – № 1. – С. 43-46.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- артериальное давление
АКШ	- аортокоронарное шунтирование
ВАБК	- внутриаортальная баллонная контрпульсация
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИК	- искусственное кровообращение
КДО	– конечный диастолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КСО	– конечный систолический объем
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	- левый желудочек
УО	– ударный объем
ФВ	- фракция выброса
ФК	- функциональный класс
ХСН	- хроническая сердечная недостаточность
ЭЗВД	- эндотелийзависимая вазодилатация
ЭхоКГ	- эхокардиография
NYHA	– New York Heart Association

Абзалов Рустэм Рабисович

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С
НИЗКОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению профильной комиссии

ГОУ ВПО Росздрава 28.10.2010